

УДК: 616.24-006.6-059:616.233-091.8

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

А.Ю. Добродеев<sup>1</sup>, О.В. Панкова<sup>1</sup>, А.А. Завьялов<sup>1,2</sup>, С.А. Тузиков<sup>1,2</sup>,  
О.В. Черемисина<sup>1</sup>

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск<sup>1</sup>

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>2</sup>  
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: [dobrodeev@sibmail.com](mailto:dobrodeev@sibmail.com)<sup>1</sup>

Изучено влияние комбинированного лечения на морфофункциональное состояние бронхиального эпителия у 29 больных раком легкого III стадии. Неоадьювантная химиотерапия (паклитаксел/карбоплатин) не оказывала отрицательного влияния на состояние бронхиального эпителия. Хирургическое лечение с интраоперационной лучевой терапией в дозе 10 или 15 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином вызывало повреждение слизистой оболочки в виде альтерации, дистрофии и десквамации покровного эпителия. Восстановление бронхиального эпителия происходило за счет наложения резервных клеток с краев дефекта и формирования эпидермоидного регенераторного пласта с последующей дифференцировкой клеток. Через год после лечения слизистая бронхов покрыта многоядным цилиндрическим эпителием, реснитчатый покров мерцательных клеток сохранен, в строме умеренные склеротические процессы.

Ключевые слова: рак легкого, комбинированное лечение, интраоперационная лучевая терапия, бронхиальный эпителий, морфология.

### EFFECT OF COMBINED MODALITY TREATMENT ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF BRONCHIAL EPITHELIUM IN LUNG CANCER PATIENTS

A. Yu. Dobrodeev<sup>1</sup>, O. V. Pankova<sup>1</sup>, A. A. Zavyalov<sup>1,2</sup>, S. A. Tuzikov<sup>1,2</sup>, O. V. Cheremisina<sup>1</sup>

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk<sup>1</sup>,  
Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>  
12/1, Savinykh Street, 634028-Tomsk, Russia, e-mail: [dobrodeev@sibmail.com](mailto:dobrodeev@sibmail.com)<sup>1</sup>

Effect of combined modality treatment on morphofunctional state of the bronchial epithelium of 29 patients with stage III lung cancer was studied. Neoadjuvant chemotherapy (paclitaxel/carboplatin) had no negative effect on the state of the bronchial epithelium. Surgery with intraoperative radiation therapy at a single dose of 10 Gy or 15 Gy with cisplatin radiosensitization caused mucosal damage as alteration, dystrophy and desquamation of the covering epithelium. The damaged epithelium was regenerated due to the reserved cells coming from the damaged margins with the formation of an epidermoid regenerative layer and subsequent cell differentiation. In a year after treatment, the bronchial mucosa was covered by the multinuclear cylindrical epithelium and moderate sclerosis occurred in the stroma.

Key words: lung cancer, combined modality treatment, intraoperative radiation therapy, bronchial epithelium, morphology.

Рак легкого в России по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [2, 8], при этом около 75 % всех случаев составляет немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Заметного улучшения результатов лечения НМРЛ III стадии можно достичь за счет использования комбинированной терапии, включающей различные сочетания хирургического, лучевого и лекарственного противоопухолевого методов лечения [1, 4, 10, 11].

Большой интерес вызывает изучение морфофункциональных особенностей бронхиального

эпителия у больных НМРЛ. Возрастающее количество проводимых исследований [7, 9] объясняется тем, что состояние бронхиального дерева во многом определяет течение и прогноз заболевания, а внедрение в клинику новых методов комбинированного лечения НМРЛ обуславливает необходимость изучения переносимости лечения. Так, в ряде работ выявлены особенности бронхиального эпителия в зависимости от клинко-анатомических форм и морфологических типов НМРЛ [5, 6], получены данные о состоянии слизистой оболочки бронхов в условиях комбинированного лечения [3].

В связи с этим для определения прогноза, течения заболевания и разработки адекватной лечебной тактики НМРЛ III стадии необходимы дальнейшие исследования по изучению бронхиального эпителия на этапах комбинированного лечения.

**Цель исследования** – изучить влияние комбинированного лечения на морфофункциональное состояние бронхиального эпителия у больных НМРЛ.

#### **Материал и методы**

В исследование включены 29 больных НМРЛ III стадии, которые находились на лечении в торакоабдоминальном отделении ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН в период с 2006 по 2009 г. Всем больным было проведено комбинированное лечение, включающее 2 курса неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме паклитаксел/карбоплатин, радикальную операцию и интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) в однократной дозе 10 или 15 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином.

Наибольшее число больных было в возрасте от 50 до 69 лет (88,5 %), соотношение мужчин и женщин составило 8:1. Преобладала центральная клиничко-анатомическая форма рака легкого – 18 (62,1 %) над периферической – 11 (37,9 %). По гистологической структуре чаще встречался плоскоклеточный рак – 19 (65,5 %), затем следовали аденокарцинома – 9 (31,0 %) и крупноклеточный рак – 1 (3,5 %).

Биопсийный материал забирался при фиброbronхоскопии дистальнее устья долевого бронха на стороне операции, а также из симметричного участка бронхиального дерева с противоположной стороны. Биоптаты фиксировали в 10 % нейтральном формалине, после стандартной обработки парафиновые срезы толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, дополнительно использовалась окраска по методу Хейла и Самсонова. Морфологическое исследование осуществлялось с помощью светового микроскопа «Axiostar plus» фирмы «K. Zeiss», Германия.

#### **Результаты и обсуждение**

При морфологическом исследовании биоптатов из бронхиального дерева практически у всех больных до лечения были диагностированы двусторонние бронхиты. Необходимо отметить, что патологические изменения слизистой оболочки бронхов даже в пределах одного препарата

носили мозаичный характер. Наряду с локальной, реже диффузной инфильтрацией слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками, иногда с примесью нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, выявлялась очаговая базальноклеточная гиперплазия бронхиального эпителия (рис. 1а). В ряде наблюдений обнаруживались плоскоклеточная метаплазия эпителия (рис. 1б), а также атрофически-склеротические изменения бронхиальной стенки различной степени выраженности.

После НАХТ по схеме паклитаксел/карбоплатин морфофункциональное состояние бронхов оставалось стабильным. Эпителиальный пласт был неравномерно утолщен за счет очаговой базальноклеточной гиперплазии (рис. 1в), при этом базальная мембрана выглядела эозино- и фуксинофильной, с участками утолщений. В субэпителиальном слое отмечался очаговый отек. В составе инфильтрата преобладали лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки и полиморфноядерные лейкоциты.

Через 2 нед после радикальной операции с ИОЛТ в биоптатах отмечалась альтерация и очаговая десквамация эпителиальных клеток. Высота сохранившихся участков эпителиального пласта была неравномерна за счет очаговой базальноклеточной гиперплазии (рис. 1г, д). Бокаловидные клетки располагались в эпителии неравномерно. Как правило, бокаловидные клетки были уменьшены в размерах и лежали поверхностно. Реснички нерегулярны, угол наклона к клеточной поверхности изменен. Базальная мембрана была неравномерно утолщена и извита. В подэпителиальной зоне и строме желез отмечалась умеренная инфильтрация, постоянным компонентом которой являлись лимфоциты и плазматические клетки в различных соотношениях, эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, фибробласты. Увеличивалось число коллагеновых волокон в собственном слое слизистой оболочки. Сосуды стромы часто были полнокровны, стенки их утолщены, капилляры и лимфатические сосуды расширены. В ряде случаев в бронхобиоптатах обнаруживалась десквамация эпителия вплоть до оголения базальной мембраны (рис. 1е). Следует отметить, что такое выраженное отторжение клеток встречалось только в биоптатах и не наблюдалось в операционном материале, что может свидетельствовать об его артерициальном характере. Однако

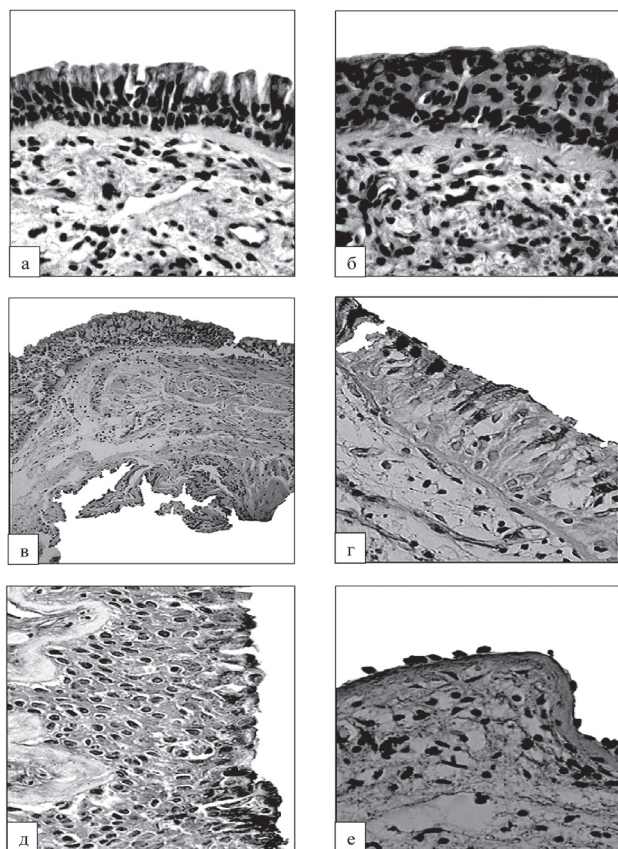


Рис. 1. Микрофото. Биоптаты долевого бронха до лечения (а, б), после НАХТ (в) и через 2 нед после операции с ИОЛТ (г, д, е); а) базальноклеточная гиперплазия, инфильтрация собственной пластинки; б) плоскоклеточная метаплазия, воспалительная инфильтрация с примесью эозинофильных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; в) пласт бронхиального эпителия неравномерной высоты с участками десквамации эпителия и гиперплазии базальных клеток, умеренная воспалительная инфильтрация стромы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; г) бронхиальный эпителий с очаговой гиперплазией базальных клеток. Бокаловидные клетки уменьшены в объеме, лежат поверхностно, базальная мембрана неравномерно утолщена, извита. Окраска по методу Хейла,  $\times 600$ ; д) эпителиальный пласт с признаками выраженной базальноклеточной гиперплазии, участками десквамации, количество и объем бокаловидных клеток уменьшены. Окраска по методу Самсонова,  $\times 600$ ; е) десквамация бронхиального эпителия вплоть до оголения базальной мембраны. Окраска по методу Ван-Гизона,  $\times 600$

артефакт этот своеобразный: он обусловлен резким ослаблением контактов клеток.

По прошествии 1 мес после хирургического лечения слизистая оболочка бронха была покрыта мощным эпителиальным пластом с признаками регенераторной гиперплазии. Для регенери-

рующего эпителия была характерна мозаичность структурно-функционального состояния эпителиоцитов в пределах препарата. Отмечалась выраженная базальноклеточная гиперплазия (рис. 2а) с одновременной альтерацией и частичной десквамацией клеток поверхностных отделов покровного эпителия. На большей части слизистой оболочки эпителий имел вид переходного, состоящего из базальных и промежуточных клеток, дифференцировка на реснитчатые и бокаловидные клетки отсутствовала. В некоторых участках бронхиального эпителия выявлялись признаки начинающейся дифференцировки. Наряду с этим были видны участки трансформации бронхиального эпителия в многослойный плоский (рис. 2б). Базальная мембрана была неравномерно утолщена, в подэпителиальном слое определялся фиброз, скудная инфильтрация лимфоцитами, фибробластами, единичными плазматическими клетками и лейкоцитами (рис. 2в).

Через 3 мес после окончания комбинированного лечения сохранялись умеренно выраженные явления очаговой десквамации эпителия со слущиванием их в просвет бронхов. Эпителиальный пласт был неодинаков по высоте за счет очаговой базальноклеточной гиперплазии (рис. 2г). Реснитчатый покров клеток нарушен, встречались межэпителиальные лимфоциты и лейкоциты. Базальная мембрана была неравномерно утолщена, часто извита, с гомогенными участками. В субэпителиальном слое – рыхлая, волокнистая ткань, сосуды расширены, часто полнокровны. Инфильтрация умеренная, в составе инфильтрата преобладали лимфоциты, плазматические клетки, фиброциты и единичные лейкоциты. В строме встречались участки фиброзной ткани.

Через 6 мес после лечения у большинства больных эпителий бронха был многорядный цилиндрический, реснички мерцательных клеток сохранены, инфильтрация стромы бронхов скудная, была представлена в основном лимфоцитами, фиброцитами, плазматическими клетками (рис. 2д). В единичных случаях наблюдалась гиперплазия базальных клеток. В строме много капилляров, часть их была с утолщенными стенками. Необходимо отметить, что направленность морфологических изменений в бронхиальной стенке при использовании различных однократных доз ИОЛТ была одинаковой. Однако степень выраженности склеротических



изменений при использовании однократной дозы 10 Гр была несколько ниже, чем при дозе 15 Гр, но достаточной, по нашему мнению, для надежного местного контроля за счет использования радиосенсибилизации и НАХТ.

После операции с ИОЛТ и радиосенсибилизации через 1 год покровный эпителий бронха имел вид многорядного цилиндрического с сохраненным реснитчатым окаймлением (рис. 2е). Базальная мембрана была неравномерно утолщена, в строме определялась скудная инфильтрация лимфоцитами, фиброцитами и плазматическими клетками, сохранялись участки фиброза.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что состояние бронхов у больных раком легкого характеризовалось стереотипными изменениями в собственной пластинке слизистой оболочки и мозаичностью изменений бронхиального эпителия, которые различались только по степени выраженности. Изменения эпителия в виде гиперплазии базальных и бокаловидных клеток, плоскоклеточной метаплазии и частичной десквамации эпителия свидетельствуют о нестабильности клеточных популяций в слизистой оболочке бронхов при раке легкого [5]. До начала лечения практически у всех больных раком легкого определялся диффузный бронхит. После 2 курсов НАХТ по схеме паклитаксел/карбоплатин состояние бронхиального эпителия оставалось неизменным. В послеоперационном периоде в культе бронха после ИОЛТ регистрировалось обострение хронического бронхита, что требовало проведения соответствующей медикаментозной коррекции. Через 1 мес после операции с ИОЛТ целостность эпителиального покрова слизистой оболочки культи бронха восстанавливалась за счет репаративной регенерации. Определяемые умеренные склеротические изменения слизистого и подслизистого слоя в бронхобиоптатах из зоны проведения ИОЛТ были связаны, по нашему мнению, с воздействием большой однократной дозы электронного облучения, при этом они были более выражены при дозе ИОЛТ 15 Гр, чем при 10 Гр. Функциональная активность бронхиального эпителия в это время не достигала своего исходного уровня в связи с незавершенной дифференцировкой регенерировавшего эпителия. Окончательное восстановление бронхиального эпителия после комбинированного лечения с ИОЛТ заканчивалось только через год.

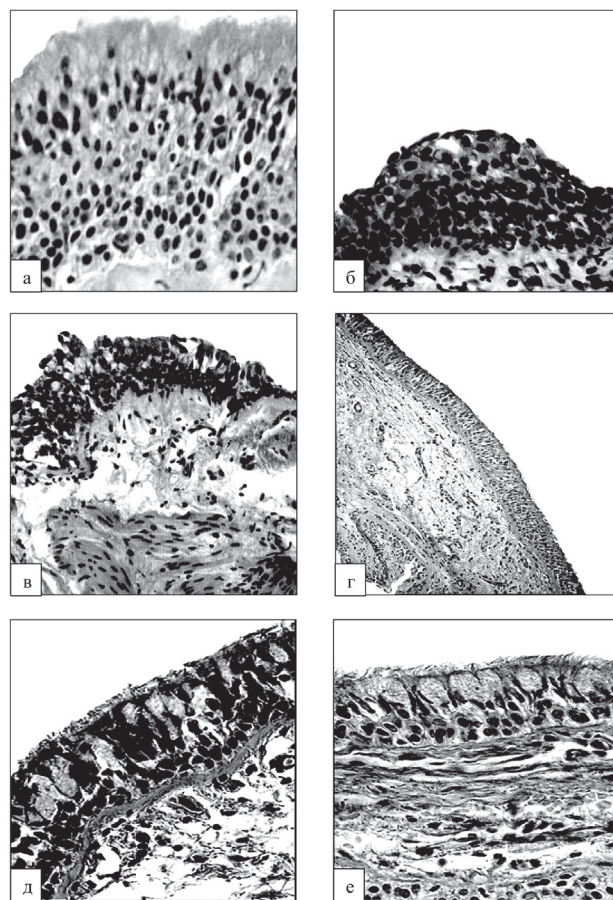


Рис. 2. Микрофото. Биоптаты долевого бронха через 1 мес (а, б, в), 3 мес (г), 6 мес (д) и 1 год (е) после операции с ИОЛТ: а) выраженная базальноклеточная гиперплазия; б) участок плоскоклеточной метаплазии; в) базальноклеточная гиперплазия, слабо выраженная лимфоидная инфильтрация собственной пластинки, фиброз. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; г) неравномерное увеличение высоты пласта бронхиального эпителия, утолщение базальной мембраны, умеренная воспалительная инфильтрация стромы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; д) многорядный цилиндрический реснитчатый эпителий с регулярным расположением ресничек по апикальной поверхности эпителиоцитов, неравномерное утолщение базальной мембраны, скудная инфильтрация стромы. Окраска по методу Ван-Гизона,  $\times 600$ ; е) бронхиальный эпителий обычной структуры, в строме скудная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 600$

### Заключение

Неoadьювантная химиотерапия по схеме паклитаксел/карбоплатин отрицательного влияния на состояние бронхиального эпителия у больных НМРЛ III стадии не оказывала. Оперативное вмешательство с интраоперационной лучевой тера-

пией вызывало одностороннее повреждение слизистой оболочки в виде атрофии, дистрофии и десквамации покровного эпителия. Общая картина структурных изменений в бронхах, несмотря на стереотипность, варьировала по степени выраженности и по времени, что может быть связано с исходным состоянием бронхов. Поврежденный эпителий восстанавливался путем репаративной регенерации, проходя стадию нормальной дифференцировки в многослойный реснитчатый эпителий, что является специфическим свойством эпителиальной ткани, и, в конечном итоге, вновь осуществляла свою специализированную функцию защитного барьера между организмом и внешней средой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лусин В.А. и др. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 2–3 (10–11). С. 75–84.
2. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 289 с.
3. Зырянов Б.Н., Крицкая Н.Г., Завьялов А.А. и др. Морфологические изменения бронхиального эпителия после проведения интраоперационной лучевой терапии // Вопросы онкологии. 2002. Т. 48, № 1. С. 63–67.
4. Миллер С.В., Тузиков С.А., Гольдберг В.Е. и др. Неоадьювантная химиотерапия таксанами в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Российский онкологический журнал. 2011. № 5. С. 4–8.
5. Непомнящих Г.И., Левицкий В.А., Долговых А.К., Наумова Л.А. Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов крупных бронхов при раке легкого // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 134, № 8. С. 227–232.
6. Панкова О.В., Перельмутер В.М., Литвяков Н.В. и др. Взаимосвязь неопластических изменений с базальноклеточной гиперплазией бронхиального эпителия при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 5 (47). С. 57–60.
7. Панкова О.В., Перельмутер В.М., Тузиков С.А., Савенкова О.В. Влияние неоадьювантной химиотерапии на спектр и экспрессионный профиль дисрегуляторных изменений в слизистой бронха при немелкоклеточном раке легкого // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3 (51). С. 79–83.
8. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2012. 307 с.
9. Jacobsen B., Santoni-Rugiu E., Illemann M. et al. Expression of C4.4A in precursor lesions of pulmonary adenocarcinoma and squamous cell carcinoma // Int. J. Cancer. 2011. Vol. 25. P. 10–12.
10. Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F. et al. Randomized Phase III Study of Surgery Alone or Surgery Plus Preoperative Cisplatin and Gemcitabine in Stages IB to IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30 (2). P. 172–178.
11. Zhou G., Zeng T., Wang L., Ma L. Analysis of the Long-term Effect of Intraoperative Radiotherapy (IORT) for Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) // Chinese J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 4 (1). P. 65–70.

Поступила 30.07.13